



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 095 353** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **C 07 D 251/12, 251/14, 251/22, 251/18, A 61 K 31/53**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

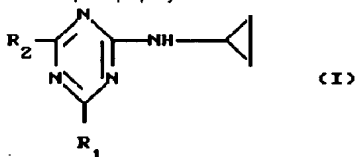
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5052292/04, 24.07.1992
 (30) Приоритет: 25.07.1991 GB 9116039.0
 (46) Дата публикации: 10.11.1997
 (56) Ссылки: Патент ЕПВ N 0356413, кл.С 07D 251/12, 1989. Патент Великобритании N 1053113, кл.С 21C 1982. Патент ЕПВ N 0246190, кл.С 07D 251/14, 1987. Патент Великобритании N 2133402, кл.С 07D 251/18, 1984.

(71) Заявитель:
 ЮЦБ (ВЕ)
 (72) Изобретатель: Беренд Ян Ван Келен[ND],
 Соло Голдстеен[ВЕ], Эрик Коссеман[ВЕ], Жан
 Гобер[ВЕ], Эрнст Вульфферт[NO]
 (73) Патентообладатель:
 ЮЦБ (ВЕ)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОПРОПИЛАМИНО-1,3,5-ТРИАЗИНЫ, ИХ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ, РАЦЕМИЧЕСКИЕ СМЕСИ ИЛИ ИХ СОЛИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ НЕТОКСИЧНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:
 Изобретение относится к новым циклопропиламино-1,3,5-триазидам и их солям общей формулы



в которой R₁ - алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил; R₂ - бис (2-гидроксиэтил)амино-, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-метокси-1-азетидинил, 3-оксо-1-азетидинил, морфолино-, 4-гидроксипиперидино-, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S, S-диоксид-тиоморфолино-, 3-тиазолидинил,

S-оксид-3-тиазолидинил, S, S-диоксид-3-тиазолидинил или 8-окса-3-азабицикло[3,2,1] окт-3-ил. Эти соединения пригодны для лечения расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, со старческими слабоумиями типа Альцгеймера и с любой эволюционирующей патологией узнавания, для лечения депрессии, беспокойства, расстройств настроения, воспалительных процессов и астмы. Изобретение относится к способам получения указанных соединений путем введения циклопропиламино группы или радикала R₂ в 1,3,5-триазиновое кольцо; путем образования триазинового кольца из соответствующего N-циклопропилбигуанида; путем трансформации радикала R₂ и фармацевтической композиции. 6с. и 6 з.п. ф-лы, 12 табл.

RU 2 095 353 C1

RU 2 095 353 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 095 353** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 251/12, 251/14,**
251/22, 251/18, A 61 K 31/53

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052292/04, 24.07.1992

(30) Priority: 25.07.1991 GB 9116039.0

(46) Date of publication: 10.11.1997

(71) Applicant:
JuTsB (BE)

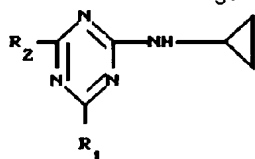
(72) Inventor: Berend Jan Van Kelen[ND],
Solo Goldsteen[BE], Ehrik Kosseman[BE], Zhan
Gober[BE], Ehrnst Vul'fert[NO]

(73) Proprietor:
JuTsB (BE)

(54) SUBSTITUTED CYCLOPROPYLAMINO-1,3,5-TRIAZINES, OPTICAL ISOMERS THEREOF, RACENIC MIXTURES OR NON-TOXIC PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID ADDITION SALTS THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL ACTIVITY, METHOD OF PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: present invention describes novel cyclopropylamino-1,3,5- triazines and salts thereof of general formula:



wherein R₁ is

alkyl, cycloalkyl or alkylcycloalkyl; R₂ is bis (2-methoxyethyl)amino, 3-hydroxy-1-azetidiny, 3-methoxy-1-acetydiny, oxo-1-azetidiny, morpholino, 4-hydroxypiperidino, thiomorpholino-S-oxide-thiomorpholino, S,

S-dioxide thiomorpholino, 3-triazolino-S-oxide-3- thiazolidiny, S,S-dioxide-3-thizolidiny or 8-oxazabicyclo (3.2.1) oct-3-yl. There compounds are useful for treatment of disorders associated with Alzheimer disease, with senile diseases of Alzheimer type or with any evolutionary pathology for treatment of depression, anxiety, mood disorder, inflammatory processes and asthma. Present invention describes methods of preparation of said compounds by introducing cyclopropylamino or R₂ radical into 1,3,5-triazine ring by forming triazine ring from corresponding N- cyclopropylbiguanide by transformation of radical R₂. Present invention also describes pharmaceutical composition. EFFECT: improved properties of the title compounds. 13 cl, 12 tbl

RU 2 095 353 C1

RU 2 095 353 C1

Изобретение относится к новым замещенным циклопропиламино-1,3,5-триазинам, к их солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами, а также к способам их получения. Оно относится также к терапевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

Из заявки на японский патент N 25786/78 уже известны 2-трифторметил-1,3,5-триазины, имеющие в положении 4 среди прочих алкильный, замещенный или незамещенный алкиламино-, диалкиламино-, циклоалкиламино-, морфолино- или 4-алкил-1-пиперазинильный радикал, а в положении 6 те же самые радикалы, за исключением алкильного радикала. В соответствии с этой заявкой на патент эти соединения обладают успокаивающими и противосудорожными свойствами.

С другой стороны, в британском патенте N 1053113 описывают 1,2-дигидро-1-гидроксид-1,3,5-триазины, имеющие в положении 2 иминорадикал, замещенный, в случае необходимости, алкильным, алкенильным, циклоалкильным, фенильным или нафтильным замещенным, в случае необходимости, алкильным радикалом/радикалом; в положении 4 диалкиламино-, диалкениламино-, N-алкилалкениламино-, азиридиный, азетидинильный, пирролидинильный, пиперидино-, гексагидроазепинильный, гептаметиленимино-, октаметиленимино- или морфолинорадикал, причем каждый из указанных гетероциклов может быть замещен от одного до трех алкильными радикалами; и в положении 6 атом водорода или алкильный, алкенильный, алкоксиалкильный, циклоалкильный, фенильный или нафтильный радикал, замещенный, в случае необходимости алкильным, алкенильным, алкиларалкильным, алкоксиаралкильным или галогенаралкильным радикалом. По этому патенту эти соединения являются антигипертензивными средствами, пригодными для лечения гипертонии и шоковых состояний; они также являются ингибиторами секреций и депрессорами центральной нервной системы. Эти соединения получают путем окисления соответствующих 1,3,5-триазинов, имеющих те же самые заместители в положениях 2, 4 и 6. Однако в этом патенте не указывается, что промежуточные 1,3,5-триазины обладают какой-либо фармакологической активностью. Более того, этот патент не описывает никакого 1,3,5-триазина, замещенного циклопропиламинорадикалом.

Наконец, в заявке на европейский патент N 356413 на имя фирмы-заявителя описывают 2-амино-4-морфолино-6-пропил-1,3,5-триазины, в которых аминогруппа в положении 2 является замещенной различными радикалами, такими как, например, гидроксильный или гидроксипропильный радикал. Эти соединения пригодны при лечении расстройств узнавания и поведения, связанных с возрастом и с синдромами сумасшествия, например, с такими, которые связаны с болезнью Альцгеймера. Однако в этой заявке на патент не описывают 1,3,5-триазины, замещенные

циклопропиламинорадикалом.

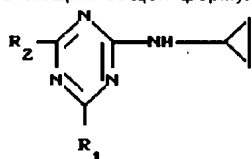
Продолжая свои исследовательские работы в этой области, заявитель в настоящее время обнаружил новые 1,3,5-триазины, замещенные циклопропиламинорадикалом, которые обладают ценными фармацевтическими свойствами и, в частности, способностью благоприятствовать обучению и ослаблять амнезирующий эффект, обусловленный холинергическим гипофункционированием, которое вызвано холинергическим антагонистом, например, скополамином. Холинергическая система широко задействована в явлениях запоминания и обучения. Так например, введение молодым пациентам антихолинергического средства, такого как скополамин, приводит к появлению недостатков памяти, подобных тем, которые наблюдаются у пожилых пациентов. Наоборот, холинергические средства, такие как физостигмин, способны преодолеть амнезию, обусловленную введением антихолинергических средств (S.D. Glick et al. Behavioral Biology, 7 (1972), 245-254; U. Schindler et al. Drug Develop. Res. 4(1984), 567-576). Вот почему соединения по изобретению могут использоваться для лечения расстройств узнавания и поведения, связанных с возрастом и с синдромами сумасшествия. В частности, они находят применение при лечении расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, со старческим слабоумием типа Альцгеймера и с любой эволюционирующей патологией узнавания (C.G. Gottfries, Psychopharmacology, 86 (1985), 245-252; Gottfries, Neurobiology of Ageing, 4 (1983), 261-271).

Соединения по настоящему изобретению обладают также центральной серотонергической активностью, выявленной по способности, которую они имеют, вызывать у крыс особую стереотипию, обозначаемую обычно термином "дрожание мокрой собачки" (A.R. Green et D.J. Heal "Neuropharmacology of Serotonin", Ed. A. R. Green, Oxford Univ. Press, 1985, глава 12, с. 326-365). Известно, что серотонин играет важную роль в регулировании нейроэндокринной функции, которая может быть нарушена в таких патологиях, как депрессия, беспокойство и расстройства настроения. Уменьшение серотонергической активности связано с многочисленными изменениями настроения и с соматическими функциями, встречающимися у угнетенных пациентов (H.Y. Meltzer et M.T. Lowy "Psychopharmacology: The Third Generation of Progress", Ed. H.V. Meltzer, Raven Press, New-York, 1987, глава 52, с. 513-520). Соединения по изобретению могут, следовательно, использоваться для лечения этих различных патологий, связанных с замедлением серотонергической активности.

Кроме того, на периферийном уровне соединения по изобретению проявляют также бронхоспазмолитическую активность и активность, ингибирующую высвобождение медиаторов макроцитов в ходе анафилактической агрессии. Более того, соединения по изобретению потенциализируют эффект мышечного расслабления от β -адренергического агониста (например, изопrenalina) на гладкой

мускулатуре, сокращаемой под действием гистамина, а также обладают противовоспалительной и противоотечковой активностью. Вот почему соединения по изобретению находят также применение при лечении воспалительных явлений и астмы, в частности, в качестве средства, альтернативного лечению теофилином или даже бронходилататорами, такими как б-симпатомиметические средства, о которых известно, что они при продолжительном введении вызывают десенсибилизацию б-адренергических рецепторов бронхов в такой степени, что делают бронхоспазм у хронических астматиков нечувствительным и необратимым к действию этих средств.

В частности, настоящее изобретение относится к новым замещенным циклопропиламино-1,3,5-триазином, отвечающим общей формуле



(I)

где R₁ алкильный радикал или циклоалкильный радикал, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним алкильным радикалом, предпочтительно одним или двумя алкильными радикалами, причем алкильные радикалы имеют от 1 до 3 атомов углерода, а циклоалкильный радикал имеет от 3 до 5 атомов углерода;

R₂ бис(2-гидроксиэтил)/амино-, 3-гидрокси-1-азетидинильный, 3-метокси-1-азетидинильный, 3-оксо-1-азетидинильный, морфолино-, 4-гидроксипиперидино-, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S,S-диоксид-тиоморфолино-3-тиазолидинильный, S-оксид-3-тиазолидинильный, S,S-диоксид-3-тиазолидинильный или 8-окса-3-азабицикло(3,2,1)окт-3-ильный радикал,

а также к их солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются циклопропиламино-1,3,5-триазины, отвечающие общей формуле I, в которой R₂ представляет собой морфолино-, тиоморфолино- или S,S-диоксид-тиоморфорлинорадикал, а также их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

Особенно предпочтительными соединениями, соответствующими изобретению, являются:

2-циклопропиламин-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триазин;
хлоргидрат-2-циклопропил-4-циклопропил-амино-6-морфолино-1,3,5-триазины;
2-циклобутил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин;
2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин; и
2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S,S-диоксид.

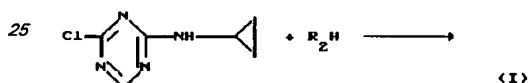
Настоящее изобретение относится также к солям присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами

замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I. В качестве примеров фармацевтически приемлемых кислот можно указать минеральные кислоты, такие как хлороводородная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.д. кислоты, и органические кислоты, такие как уксусная, лимонная, винная, бензойная, салициловая, maleиновая и т.д. кислоты.

Когда молекула содержит один или несколько асимметрических центров, то соединения с формулой I могут находиться либо в виде рацемической смеси, либо в виде того или иного энантиомера. Эти различные формы также входят в рамки настоящего изобретения.

Замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины, соответствующие настоящему изобретению, могут быть получены по тому или иному из следующих способов:

(a) проводят реакцию между хлор-циклопропиламино-1,3,5-триазином формулы II и amino формулы R₂H (III) по уравнению

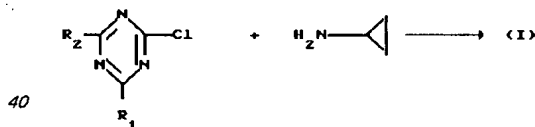


(II)

(III)

причем в этих формулах R₁ и R₂ имеют данные выше значения;

(b) проводят реакцию между хлор-1,3,5-триазином с формулой IV и циклопропиламино с формулой V по уравнению

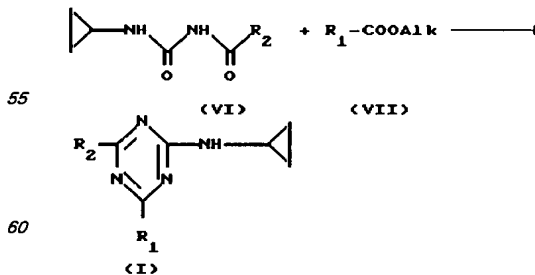


(IV)

(V)

причем в этих формулах R₁ и R₂ имеют приведенные выше значения;

(c) путем нагревания при температуре образования флегмы в течение нескольких часов в алифатическом спирте проводят реакцию между N-циклопропилбиганидом с формулой VI и алкиловым сложным эфиром с формулой VII в присутствии алкоголята щелочного металла по уравнению



причем в этих формулах R₁ и R₂ имеют приведенные выше значения, а Alk алкильный радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно этильный радикал;

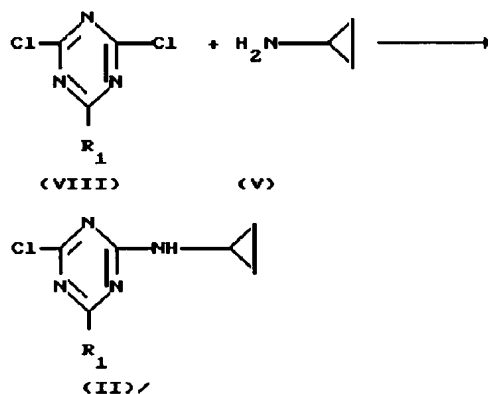
RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

(d) окисляют циклопропиламино-1,3,5-триазин с формулой I, в которой R_1 имеет приведенное выше значение, а R_2 тиоморфолино- или 3-тиазолидинильный радикал, чтобы получить циклопропиламино-1,3,5-триазины с формулой I, в которой R_2 S-оксид-тиоморфолино-, S, S-диоксид-тиоморфолино-, S-оксид-3-тиазолидинильный или S, S-диоксид-3-тиазолидинильный радикал.

Указанные выше способы (a) и (b) осуществляются путем нагревания при высокой температуре в течение нескольких часов в инертном растворителе, предпочтительно диоксане или изопропиловом спирте; обычно они проводятся при нагревании до температуры кипения используемого растворителя и в присутствии основания. Основание, используемое для захвата хлороводородной кислоты, которая выделяется в ходе реакции, может быть либо самим амином, применяемым в реакции, либо другим органическим основанием (например, триэтиламином) или неорганическим основанием (например, карбонатом калия).

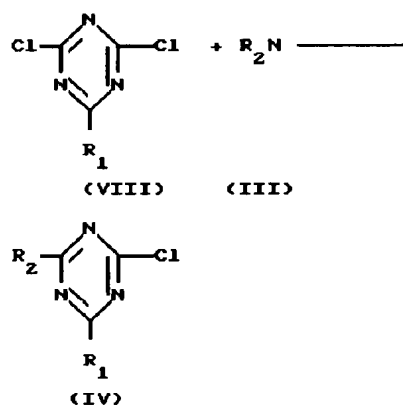
Исходные соединения с формулой II получают по обычным методам, проводя реакцию между 2,4-дихлор-6-R₁-1,3,5-триазином с формулой VIII и циклопропиламином с формулой V по уравнению



причем в этих формулах R_1 имеет приведенное выше значение.

Эта реакция обычно проводится при температуре, заключенной между -10°C и температурой окружающей среды, в инертном растворителе, таком как хлороформ, и в присутствии неорганического или органического основания, такого как, например, карбонат калия, для захвата хлороводородной кислоты, которая выделяется в ходе реакции.

Что касается исходных соединений с формулой IV, то их также получают в соответствии с обычными методами, проводя реакцию между 2,4-дихлор-6-R₁-1,3,5-триазином с формулой VIII и амином с формулой R₂N (III) по уравнению



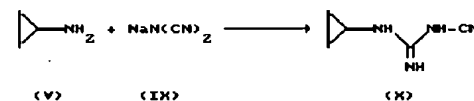
причем в этих формулах R_1 и R_2 имеют приведенные выше значения.

Эта реакция обычно проводится при температуре 0-20°C, в инертном растворителе, таком как хлороформ, и в присутствии основания, например карбоната калия.

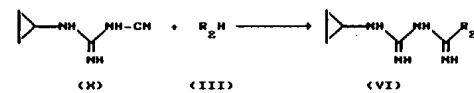
2,4-дихлор-6-R₁-1,3,5-триазины с формулой VIII, используемые в качестве исходных реагентов, могут быть получены по способу (R. Hirt et al./Helv. Chim. Acta, 33 (1950), 1365-1369), который заключается в проведении реакции между цианурилхлоридом и подходящим магнийорганическим соединением с формулой R₁MgX, в которой R_1 имеет приведенное выше значение, а X атом галогена, предпочтительно атом иода или брома.

Исходные соединения с формулой VI, используемые в способе (c), получаются в результате способа, включающего две стадии:

(1) реакция между циклопропиламином с формулой V и натриевой солью цианогуанидина с формулой IX для получения N-циано-N'-циклопропилгуанидина с формулой X в соответствии с уравнением



(2) нагревание в инертной атмосфере в течение нескольких часов при температуре, близкой к 160°C, N-циано-N'-циклопропилгуанидина формулы X с амином формулы R₂N (III) для получения N-циклопропилбигуанида с формулой VI в соответствии с уравнением



причем в этих формулах R_2 имеет приведенное выше значение.

Что касается способа (d), в ходе которого окисляют циклопропиламино-1,3,5-триазин с формулой I, замещенный тиоморфолино- или 3-тиазолидинильным радикалом, который получен по одному из способов (a), (b) или (c), то он приводит к образованию соответствующего S-оксида или S,S-диоксида в зависимости от экспериментальных условий, используемых для проведения

окисления. Это окисление обычно осуществляется при помощи пероксомоносульфата калия (поставляемого в торговлю под названием оксон: $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$). Когда реакция проводится при температуре 10-20 °C в присутствии от 1 до 2 моль оксона на моль соединения с формулой I, подлежащего окислению, то получают соединение S,S-диоксида. Напротив, если температура реакции поддерживается между -5 °C и +5 °C и если используют только около 0,5 моль оксона на моль соединения с формулой 1, то получают соединение S-оксида.

Соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами могут быть получены, исходя из замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по уже известным методам.

Последующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его.

Пример 1. Получение исходных 2,4-дихлор-6-R₁-1,3,5-триазинов с формулой VIII.

2,4-Дихлор-6-этил-1,3,5-триазин

К суспензии, содержащей один эквивалент цианурилхлорида в толуоле, прибавляют по капле 1,5 эквивалента этилмагнийбромид, растворенного в диэтиловом эфире (полученного при проведении реакции магния с этилбромидом), постоянно поддерживая температуру реакционной смеси между 10 и 15 °C. После прибавления эта смесь выдерживается при температуре окружающей среды в течение одного часа. Затем добавляют водный раствор, содержащий 1,5 эквивалента хлороводородной кислоты. Разделяют две фазы, сушат органическую фазу на сульфате натрия, потом удаляют растворитель при пониженном давлении. Очищают 2,4-дихлор-6-этил-1,3,5-триазин путем перегонки при пониженном давлении. Выход: 63% Температура кипения (T_{кип}): 83 °C/17 мбар.

Тем же самым способом получают соединения, объединенные в табл. I.

Пример 2. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по способу (а).

А. Получение исходных хлор-циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой II.

2-Хлор-4-циклопропиламино-6-метил-1,3,5-триазин (новое соединение)

К молярному раствору 2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триамина в хлороформе, предварительно охлажденному до температуры -10 °C, прибавляют 1 моль циклопропиламина, растворенного в хлороформе. После прибавления дают смеси вернуться к температуре окружающей среды. Затем снова охлаждают смесь до температуры 0 °C, прибавляют к ней водный раствор, содержащий 1 моль карбоната калия. Продолжают перемешивание в течение 1-2 ч при температуре окружающей среды. Отделяют органическую фазу, сушат ее на сульфате натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток перекристаллизуется в гексане. Получают таким образом 2-хлор-4-циклопропиламино-6-метил-1,3,5-триазин. Выход: 75% Температура плавления

(T_{пл}): 117-119 °C.

Тем же самым способом получают следующие новые соединения:

2-Хлор-4-циклопропиламино-6-этил-1,3,5-триазин.

Остаток, полученный после выпаривания растворителя (выход неочищенного продукта: 100%), используется таким, как он есть, на следующей стадии.

2-Хлор-4-циклопропиламино-6-н-пропил-1,3,5-триазин. Выход: 100% T_{кип}: 125 °C/0,4 мбар.

2-Хлор-4-циклопропиламино-6-изопропил-1,3,5-триазин.

Это соединение перекристаллизуется в гексане. Выход: 74% T_{пл}: 79-80 °C.

2-Хлор-4-циклопропил-6-циклопропиламино-1,3,5-триазин.

Это соединение перекристаллизуется в гексане. Выход (рассчитанный, исходя из цианурилхлорида): 71,5% T_{пл}: 66-67 °C.

2-Хлор-4-циклобутил-6-циклопропиламино-1,3,5-триазин.

Выход неочищенного продукта (рассчитанный, исходя из цианурилхлорида): 23% Продукт используется таким, как он есть, без другой очистки на следующей стадии.

2-Хлор-4-циклопентил-6-циклопропиламино-1,3,5-триазин.

Выход (неочищенного продукта): 100% Продукт в неочищенном виде используется таким, как он есть, на следующей стадии.

В. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I.

1. 2-Циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триазин (соединение I)

К раствору, содержащему 43 г (0,163 моль) 2-хлор-4-циклопропиламино-6-н-пропил-1,3,5-триамина в 300 мл диоксана, прибавляют, поддерживая при температуре окружающей среды, 45 мл (0,45) морфолина, растворенного в 200 мл диоксана. После прибавления нагревают смесь при температуре образования флегмы в течение одного-двух часов. Затем дают реакционной смеси вернуться к температуре окружающей среды и отфильтровывают осадок. Концентрируют фильтрат и снова растворяют остаток в дихлорметане. Промывают раствор водой. Отделяют органическую фазу и сушат ее на сульфате натрия. Растворитель выпаривается при пониженном давлении. Остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент дихлорметан-этанол 98,5/1,5 (объем/объем)), а продукт окончательно перекристаллизуется в диэтиловом эфире. Получают 36,2 г 2-циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триамина. Выход: 85% T_{пл}: 104 °C.

Анализ для C₁₃H₂₁N₅O в рассчитано: C 59,29, H 8,04, N 26,59, найдено: C 59,20, H 8,15, N 26,43.

Тем же самым способом получают соединения, объединенные в табл. 2

2. 2-Циклопропиламино-4-метил-6-(8-окса-3-азабицикло [3,2,1]окт-3-ил)-1,3,5-триазин (хлоргидрат) (соединение 9)

К суспензии, содержащей один эквивалент хлоргидрата 8-окса-3-азабицикло [3,2,1]октана в диоксане, прибавляют 2 эквивалента триэтиламина, растворенного в том же самом

растворителе. Затем добавляют 1 эквивалент 2-хлор-4-циклопропиламино-6-метил-1,3,5-триазина, растворенного в диоксане. Смесь нагревается при температуре образования флегмы в течение нескольких часов. Охлаждают до температуры окружающей среды и отфильтровывают осадок, который образуется. Выпаривают фильтрат при пониженном давлении и снова растворяют остаток в дихлорметане. Промывают раствор водой. Отделяют органическую фазу и сушат ее на сульфате натрия, потом выпаривают растворитель при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент дихлорметан-этанол 98:2 (объем/объем)). Хлоргидрат 2-циклопропиламино-4-метил-6-(8-окса-3-азабисцикло[3,2,1] окт-3-ил)-1,3,5-триазина получается в результате прибавления одного эквивалента хлороводородной кислоты к свободному основанию в диэтиловом эфире. Выход: 63% $T_{пл}$: 220-223°C.

Анализ для $C_{13}H_{19}N_5O \cdot HCl$ в
рассчитано: C 52,44, H 6,77, N 23,52, Cl 11,92,
найденно: C 52,40, H 6,74, N 23,43, Cl 11,84.

8-Окса-3-азабисцикло[3,2,1]октан, используемый в качестве исходного реагента в этом примере, является известным соединением; он получается по методу F. H. News et al. (J. Chem. Soc. 1948, 155-158).

Там же самым способом получают соединения, объединенные в табл. 3.

Хлоргидрат 3-азетидинона, используемый в качестве исходного реагента для синтеза соединения 17, является известным; он был получен по методу H. Baumann et al. (Helv. Chim. Acta 71, (1988), 1035).

3. а)
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин (соединение 18)

Смешивают 12,2 г 2-хлор-4-циклопропил-6-цианопропиламино-1,3,5-триазина (0,057 моль), 5,97 г тиоморфолина (0,057 моль) и 8 г карбоната калия (0,057 моль) в 100 мл изопропилового спирта и нагревают смесь при температуре 75-80°C в течение 2 ч. Охлаждают, отфильтровывают соли и выпаривают фильтрат досуха. Извлекают остаток посредством 200 мл дихлорметана, промывают раствор водой, сушат его на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Кристаллизируют полученный продукт в смеси этилацетат-гексан 1:2 (объем/объем) и получают 13,18 г 2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазина. Выход: 83,5% $T_{пл}$: 133-134°C.

Анализ для $C_{13}H_{19}N_5S$ в
рассчитано: C 56,32, H 6,86, N 25,27, S 11,55,
найденно: C 56,06, H 6,93, N 24,90, S 11,40.

Тем же самым способом получают следующие соединения:

б)
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S-оксид (соединение 19)
Выход: 13% $T_{пл}$: 167-168°C.

Анализ для $C_{13}H_{19}N_5OS$ в
рассчитано: C 53,24, H 6,48, N 23,89, S 10,92,

найденно: C 53,10, H 6,52, N 23,46, S 10,62.
с)

2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S,S-диоксид (соединение 20)

Выход: 17% $T_{пл}$: 178-179°C.

Анализ для $C_{13}H_{19}N_5O_2S$ в
рассчитано: C 50,49, H 6,15, N 22,65, S 10,36,
найденно: C 50,72, H 6,18, N 22,56, S 10,35.

д)
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин (соединение 21)

Выход: 61,2% $T_{пл}$: 110-111°C.

Анализ для $C_{12}H_{17}N_5S$ в
рассчитано: C 54,75, H 6,46, N 26,61, S 12,17,
найденно: C 54,83, H 6,46, N 26,68, S 12,30.

е)
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 22)

Выход: 35,6% $T_{пл}$: 142-143°C.

Анализ для $C_{12}H_{17}N_5O_2S$ в
рассчитано: C 48,81, H 5,76, N 23,73, S 10,87,
найденно: C 49,11, H 6,78, N 23,69, S 10,96.

Хлоргидрат тиазолидин-1,1-диоксида, используемый в качестве исходного реагента для синтеза приведенного выше соединения 22, получается в результате способа, включающего три стадии:

а) N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин
К раствору, содержащему 8,9 г (0,1 моль) тиазолидина в 50 мл диоксана и 50 мл воды, прибавляют по капле раствор, содержащий 24 г (0,11 моль) дикарбоната ди-трет-бутила в 50 мл диоксана, поддерживая значение pH между 10 и 10,5 путем добавления натрового щелока. Перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Отфильтровывают образовавшиеся соли и выпаривают органический растворитель при пониженном давлении. Экстрагируют водянистый остаток дихлорметаном (2•50 мл), декантируют, сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток очищается в результате перегонки при пониженном давлении. Получают 16,3 г N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидина. Выход: 86,2% $T_{кип}$: 56-57°C/6,7 мбар.

б)
N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диоксид

Прибавляют по капле при температуре окружающей среды раствор, содержащий 30,7 г (0,05 моль) оксона (2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄) в 300 мл воды, к раствору, содержащему 7,3 г (0,0385 моль) N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидина в 100 мл дихлорметана и 200 мл метанола. Перемешивают смесь при температуре 20°C в течение 24 ч, потом добавляют 500 мл воды, экстрагируют дихлорметаном (3•200 мл), сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток кристаллизируют в 300 мл изопропилового эфира. Получают 6,58 г N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диоксида. Выход: 74,4% $T_{пл}$: 106-107°C.

Анализ для $C_8H_{15}NO_4S$ в

рассчитано: С 43,44, Н 6,79, N 6,33, S 14,48,

найдено: С 43,52, Н 6,78, N 6,33, S 14,36.

с) Хлоридрат тиазолидин-1,1-диоксида Смешивают 1,8 г (0,0081 моль)

N-трет-бутоксикарбонил-тиазолидин-1,1-диоксида и 50 мл 2N. раствора хлороводородной кислоты в диэтиловом эфире. Перемешивают полученную суспензию при температуре 20°C в течение 6 ч, потом оставляют в покое на 48 ч. Осадок белого цвета хлоргидрата тиазолидин-1,1-диоксида отфильтровывается, промывается в диэтиловом эфире и сушится. Получают таким образом 0,83 г продукта. Выход: 65,3% $T_{пл}$: 173-174°C.

Анализ для $C_3H_7NO_2S \cdot HCl$ в

рассчитано: С 22,86, Н 5,08, N 8,89,

найдено: С 23,29, Н 5,01, N 8,69.

Пример 3. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по способу (b).

А. Получение исходных хлор-1,3,5-триазинов с формулой IV.

2-Хлор-4-циклопропил-6-морфолино-1,3,5-триазин

К раствору, содержащему 5,7 (0,03 моль) 2,4-дихлор-6-циклопропил-1,3,5-триазина в 50 мл хлороформа и охлажденному до температуры 3 °С, прибавляют за 30 мин раствор, содержащий 2,61 г (0,03 моль) морфолина в 20 мл хлороформа. Дают температуре смеси подняться до примерно 10 °С, потом снова охлаждают до 5°C и прибавляют по капле раствор, содержащий 4,14 г (0,03 моль) карбоната калия в 15 мл воды. Затем перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Прибавляют 30 мл воды и отделяют органическую фазу. Промывают раствор водой, сушат на сульфате натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент-дихлорметан-этилацетат - 96,5:3,5 (объем/объем)), а затем перекристаллизовывается в гексане. Получают таким образом 5,5 г 2-хлор-4-циклопропил-6-морфолино-1,3,5-триазина. Выход: 76,2% $T_{пл}$: 99-100°C.

Анализ для $C_{10}H_{13}ClN_4O$ в рассчитано: С 49,89, Н 5,41, N 23,28, Cl 14,76,

найдено: С 49,91, Н 5,44, N 23,06, Cl 14,46.

В. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I.

2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин

К раствору, содержащему 5,1 г (0,021 моль) 2-хлор-4-циклопропил-6-морфолино-1,3,5-триазина в 50 мл диоксана, прибавляют при температуре окружающей среды 2,85 г (0,050 моль) циклопропиламина, растворенного в 20 мл диоксана. Нагревают смесь при температуре образования флегмы в течение 5 ч. Затем выпаривают растворитель при пониженном давлении и растворяют остаток в 50 мл дихлорметана и 50 мл воды. Отделяют органическую фазу, сушат на сульфате натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют на холоду в гексане. Получают 5,22 г продукта. Этот продукт

образует хлоргидрат в смеси этанол-диэтиловый эфир. Получают 5,1 г хлоргидрата

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазина, который идентичен соединению 3, полученному в примере 2.В.1. Выход: 81,7% $T_{пл}$: 183-184°C (ацетонитрил).

Анализ для $C_{13}H_{19}N_5O \cdot HCl$ в

рассчитано: С 52,44, Н 6,72, N 23,53, Cl 11,93,

найдено: С 52,46, Н 6,73, N 23,44, Cl 11,89.

Пример 4. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой по способу (с).

А. N-Циано-N'-циклопропилгуанидин

Приготавливают суспензию, содержащую 9,36 г (0,1 моль) хлоргидрата циклопропиламина и 8,9 г (0,1 моль) натриевой соли цианоганидина в 100 мл н-бутанола и 8 мл воды. Нагревают смесь при температуре образования флегмы в течение 2 ч. Фильтруют суспензию и промывают фильтрующий слой на фильтре при помощи 100 мл н-бутанола. Фильтрат выпаривается при пониженном давлении. Остаточное жидкое масло извлекается в 300 мл ацетонитрила. Доводят до температуры образования флегмы, фильтруют в горячем виде и промывают фильтрующий слой на фильтре ацетонитрилом. Выпаривают фильтрат и медленно кристаллизуют полученное жидкое масло. Получают 7,7 г N-циано-N'-циклопропилгуанидина. Выход: 62% $T_{пл}$: 106°C (изопропиловый спирт диэтиловый эфир).

Анализ для $C_5H_8N_4$ в

рассчитано: С 48,37, Н 6,49, N 45,13,

найдено: С 48,40, Н 6,50, N 45,14.

В. Получение исходных N-циклопропилбигуанидов с формулой VI.

1.

N-имино(циклопропиламино)метил-/4-морфолин-карбоксимидамид (хлоргидрат)

Нагревают смесь, содержащую 4,0 г (32,3 ммоль) N-циано-N'-циклопропилгуанидина и 3,98 (32,3 ммоль) хлоргидрата морфолина, при температуре 160°C в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Растворяют полученную твердую массу в 200 мл изопропилового спирта при кипячении. Фильтруют в горячем виде и концентрируют фильтрат до появления суспензии с твердыми частицами. Охлаждают затем смесь до обычной температуры и прибавляют 200 мл диэтилового эфира. Продукт реакции кристаллизуется. Фильтруют, промывают продукт в диэтиловом эфире и сушат. Получают 6,8 г хлоргидрат N-имино(циклопропил-амино)метил-/4-морфолинкарбоксимидамида. Выход: 85% $T_{пл}$: 195-196°C.

Анализ для $C_9H_{17}N_5O_2 \cdot HCl$ в

рассчитано: С 43,63, Н 7,32, N 28,27, Cl 14,21,

найдено: С 43,60, Н 7,35, N 27,93, Cl 14,18.

2.

N-имино(циклопропиламино)метил-/4-тиоморфолин-карбоксимидамид-S, S-диоксида (хлоргидрат)

Это соединение было получено, как и предыдущее соединение, при проведении реакции хлоргидрата

тиоморфолин-1,1-дисульфида (британский патент N 874519) с N-циано-N'-циклопропилгуанидином при температуре 160°C в течение 6 ч. Выход: 58,4%. Полученный продукт, который является чистым на 90% (хроматография), используется таким, как он есть, в последующей реакции.

С. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I.

1.
2-Циклопропиламино-4-/1-метилциклопропил/-6-морфолино-1,3,5-триазин (соединение 24)
Растворяют 0,48 г (20 ммоль) натрия в 20 мл безводного этанола. Прибавляют этот раствор к раствору, содержащему в этаноле 2,48 г (10 ммоль) хлоргидрата N-/имино(циклопропиламино)метил-/морфолинкарбоксимидата, потом к смеси еще прибавляют 2,82 г (22 ммоль) 1-метилциклопропанкарбоксилата этила. Затем нагревают смесь при температуре образования флегмы в атмосфере азота в течение 88 ч. Охлаждают, выпаривают спирт при пониженном давлении, а остаток снова растворяют в 50 мл воды и 200 мл дихлорметана. Отделяют водную фазу, промывают дважды органическую фазу при помощи 50 мл воды и сушат на сульфате магния. Выпаривают растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовывают остаток в смеси петролейный эфир-дихлорметан 1:1 (объем/объем). Получают 0,49 г 2-циклопропиламино-4-/1-метилциклопропил/-6-морфолино-1,3,5-триазина. Выход: 17% $T_{пл}$: 94-95°C.

Анализ для $C_{14}H_{21}N_5O$ в
рассчитано: C 61,06, H 7,69, N 25,44,
найденно: C 61,15, H 7,66, N 25,56.
Тем же самым способом получают следующие соединения:

2.
2-Циклопропиламино-4-/2-метилциклопропил/-6-морфолино-1,3,5-триазин (хлоргидрат) (соединение 25).
Время нагревания: 62 ч. Выход: 38,7% $T_{пл}$: 177-178°C.

Анализ для $C_{14}H_{21}N_5O \cdot HCl$ в
рассчитано: C 53,93, H 7,06, N 22,47,
Cl 11,40,
найденно: C 54,01, H 7,14, N 22,19,
Cl 11,27.

3.
2-Циклобутил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (хлоргидрат) (соединение 26)
Время нагревания: 18 ч. Выход: 39% $T_{пл}$: 220-225°C (с разложением).

Анализ для $C_{14}H_{21}N_5O_2S \cdot HCl$ в
рассчитано: C 46,73, H 6,12, N 19,47, S 9,87, Cl 8,90,
найденно: C 46,24, H 6,02, N 19,14, S 9,78, Cl 8,70.

4.
2-Циклопропиламино-4-(2-метилциклопропил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 27)

Время нагревания: 27 ч. Выход: 93,9% $T_{пл}$: 180-182°C.

Анализ для $C_{14}H_{21}N_5O_2S$ в
рассчитано: C 52,01, H 6,50, N 21,67, S

9,91,
найденно: C 51,00, H 6,54, N 21,36, S 9,89.

5.
2-Циклопропиламино-4-(2,2-диметилциклопропил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 28)
Время нагревания: 6 дней. Выход: 40,1% $T_{пл}$: 170-172°C.

Анализ для $C_{15}H_{23}N_5O_2S$ в
рассчитано: C 53,41, H 6,82, N 20,77, S 9,50,
найденно: C 54,02, H 6,86, N 20,88, S 9,39.

6.
2-Циклопропиламино-4-(2-н-пропилциклопропил)-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 29)

Время нагревания: 20 ч в автоклаве при температуре 110°C. Выход: 28,7% $T_{пл}$: 148-149°C.

Анализ для $C_{16}H_{25}N_5O_2S$ в
рассчитано: C 54,70, H 7,12, N 19,84,
найденно: C 54,71, H 7,10, N 20,05.

Пример 5. Получение циклопропиламино-1,3,5-триазинов с формулой I по способу (d).

А.
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S, S-диоксид (соединение 22)
К раствору, содержащему 6,58 г (0,025 моль)

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазина (соединение 21) в 75 мл дихлорметана и 150 мл метанола, прибавляют по капле при температуре 10-15°C раствор, содержащий 30,7 г (0,05 моль) оксона ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) в 75 мл воды. Перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч, потом прибавляют еще 3 г оксона, растворенного в 10 мл воды, и поддерживают перемешивание в течение 2 ч. Прибавляют 200 мл воды, экстрагируют дихлорметаном (3•100 мл), отделяют и сушат органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Остаток очищается методом хроматографии на кремнеземе (элюент: дихлорметан-этанол 98:2 (объем/объем)). Получают 3 г 2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-/3-тиазолидинил/-1,3,5-триазин-S, S-диоксида, идентичного соединению, полученному в примере 2.В.3.е. Выход: 40,7% $T_{пл}$: 142-143°C (этилацетат-гексан).

В.
2-Циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин-S-оксид (соединение 23)

К охлажденному до температуры 0°C раствору, содержащему 11,85 г (0,045 моль) 2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазина (соединение 21) в 150 мл дихлорметана и 300 мл метанола, прибавляют по капле, не превышая температуры 5°C, раствор, содержащий 15,35 г (0,025 моль) оксона в 150 мл воды. Затем еще перемешивают смесь при температуре 5°C в течение 30 мин. Отфильтровывают осадок из минеральных солей на Гифло-целле. Удаляют органическую фазу путем декантации, разбавляют водную фазу посредством 400 мл воды и экстрагируют ее дихлорметаном (2•200 мл). Сушат

органическую фазу на сульфате натрия и выпаривают растворитель. Извлекают остаток после выпаривания в 100 мл дихлорметана, фильтруют и концентрируют. Получают первую партию массой 2,83 г твердого продукта. Подщелачивают водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном (3•100 мл), сушат органическую фазу на сульфате натрия и удаляют растворитель. Получают таким образом 8,41 г твердого остатка (вторая партия). Обе партии объединяются и очищаются методом хроматографии на кремнеземе (элюент: дихлорметан-этанол 93:3 (объем/объем)). Получают 7,66 г 2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-(3-тиазолидинил)-1,3,5-триазин -S-оксида, закристаллизованного в смеси этилацетат-гексан (1:3 объем/объем). Выход: 61% T_{пл.}: 136-137°C.

Анализ для C₁₂H₁₇N₅OS в
рассчитано: C 51,61, H 6,09, N 25,03, S 11,47,
найденно: C 51,79, H 6,10, N 26,09, S 11,50.

Как было указано выше, замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины с формулой I, а также их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами обладают способностью исправлять эффекты гиподифункционирования холинергической системы и имеют тем самым активность, благоприятную для процессов, связанных с памятью. Кроме того, они обладают центральной серотонергической и бронхоспазмолитической активностью; они противодействуют высвобождению медиаторов мастоцитов, имеют противовоспалительную и противоотечную активность и потенциализируют влияние β-адренергического агониста на мышечное расслабление.

Описанные ниже фармакологические испытания выявляют эти различные благоприятные свойства.

1. Влияние на процессы, связанные с памятью.

Соединения по настоящему изобретению изучались с целью выявления, с одной стороны, их способности благоприятствовать обучению, выражаемой уменьшением числа опытов, необходимых для достижения предопределенного критерия, и, с другой стороны, их способности противодействовать амнезии, вызываемой введением скополамина.

Для этого использовали метод пассивного уклонения с многочисленными испытаниями. Этот метод хорошо известен для оценки эффектов, оказываемых соединением на память и обучение (A. Fine et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 (1985), 5227-5230).

Тест выполняется на самцах крыс Sprague-Dawley (160-200 г), которые в ходе эксперимента содержатся в стандартных клетках. Используемое устройство представляет собой прозрачную клетку с квадратным основанием (сторона 35 см, высота 25 см), оборудованную сетчатым настилом, на который может подаваться электрический ток. Изолирующий коврик (10•17 см) из каучука помещается на настил в одном из углов клетки.

Для того чтобы оценить, способно ли соединение благоприятствовать обучению,

существуют следующий опыт.

Каждое животное помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, которое животное затрачивает, чтобы решиться покинуть это положение для обследования клетки. Спустя 20 с после обследования животное получает электрический удар (продолжительностью 3 с) по лапам, вызывающий реакцию бегства. Крыса немедленно удаляется из устройства и размещается в своей исходной клетке. Повторяют этот эксперимент до того момента, когда животное остается, по меньшей мере 180 с на каучуковом коврике, чтобы избежать электрического удара.

Обучение выражается в виде среднего числа опытов, необходимых для достижения времени пребывания на коврике величиной 180 с.

Время пребывания величиной 180 с на каучуковом коврике рассматривается как максимальный результат, подлежащий осуществлению животным для избежания электрического удара. Крысы, которые пребывают в течение этого времени на коврике, приобрели рефлекс уклонения и помещаются в свою исходную клетку, не получая электрического удара.

Для того чтобы оценить, способно ли соединение благоприятствовать закреплению памяти во времени, осуществляют следующий эксперимент. Каждое животное подвергается четырем испытаниям в моменты времени: 0, 4, 24 и 28 ч. В первом испытании (время 0) животное помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, которое оно затрачивает, чтобы решиться покинуть это положение для обследования клетки. Спустя 20 с после обследования крыса получает электрический удар (продолжительностью 3 с) по лапам, вызывающий реакцию бегства. Крыса немедленно удаляется из устройства и размещается в своей исходной клетке. В ходе трех последующих опытов (времена: 4, 24 и 28 ч) животное снова помещается на каучуковый коврик, и отмечают время, затрачиваемое, чтобы покинуть это положение. Как только четыре лапы животного оказываются на сетке, оно получает электрический удар и оно немедленно удаляется из устройства.

В начале эксперимента крысы делятся на 4 однородные группы по 15 животных. За тридцать минут до каждого испытания каждая группа животных подвергается определенной обработке:

группа 1 получает внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора;
группа 2 получает внутрибрюшинную инъекцию испытываемого соединения;
группа 3 получает внутрибрюшинную инъекцию 0,5 мг скополамина; и
группа 4 получает внутрибрюшинную инъекцию 0,5 мг скополамина и внутрибрюшинную инъекцию испытываемого соединения одновременно.

Группы 1 и 2 используются в первом эксперименте (обучение), а группы 3 и 4 во втором эксперименте (закрепление памяти).

Результаты, полученные в этом тесте для соединений по изобретению, приводятся в табл. 4. В этой таблице указывают соединение, подвергнутое испытанию (колонка 1), и дозу, вводимую

внутрибрюшинным путем и выражаемую в мг/кг (колонка 2).

В колонках 3 и 4 приводятся результаты, полученные в опыте, используемом для оценки обучения. Цифры указывают среднее число опытов, необходимых для того, чтобы контрольное животное (группа 1) и животное, обработанное соединением (группа 2), научились бы пребывать в течение 180 с на каучуковом коврике, чтобы избежать электрического удара. Результаты были проанализированы по критерию Стьюдента.

В колонках 5-12 приводятся результаты, полученные в эксперименте, используемом для оценки закрепления памяти. В колонках 5-8 цифры представляют средние времена пребывания, наблюдаемые соответственно в моменты времени 0, 4, 24 и 28 ч, для животных из группы 3, обработанных только скополамином, а в колонках 9-12 находятся соответствующие цифры для животных из группы 4, обработанных одновременно скополамином и изучаемым соединением (с дозой, указанной во второй колонке). Благоприятное влияние соединения на противодействие амнезии, вызываемой скополамином, доказывается увеличением времени пребывания на коврике в каждом наблюдении. Наблюдаемые различия анализируются статистически по методу Mann-Whitney.

Из этой таблицы следует, что: соединение по изобретению благоприятствуют приобретению рефлекса уклонения: среднее число опытов, необходимых для достижения предопределенного критерия (время максимального пребывания величиной 180 с на коврике), является менее высоким для обработанных животных (колонка 4), чем для контрольных животных (колонка 3);

амнезирующий эффект скополамина является очень заметным: видно, что время пребывания животных из группы 3 (колонки 5-8) является явно меньшим, чем 180 с, которые достигаются свидетелями после среднего числа опытов (колонка 3); и в этих условиях очень явным является благоприятное влияние соединений по изобретению для противодействия амнезирующему эффекту скополамина: животные из группы 4, обработанные одновременно скополамином и соединением по изобретению, имеют времена пребывания (в каждом наблюдении) значительно более высокие, чем животные из группы 3, обработанные только скополамином (сравните результаты колонки 5 с результатами колонки 9, 6 с 10 и т.д.);

физостигмин оказывает благоприятный эффект, противодействующий амнезирующему эффекту скополамина, который подобен эффекту соединений по изобретению, но при дозе, имеющей побочные эффекты и очень близкой к токсичной дозе, что не имеет места для соединений по изобретению.

2. Серотонергическая активность.

Уменьшение серотонергической активности находилось в корреляции с появлением эффективных расстройств, таких как депрессия и беспокойство. Инъекция крысам серотонина или 5-гидрокситриптофана (5-ГТФ), агониста серотонина, вызывает у этих животных

припадоочные сотрясения головы, шеи и туловища, которые напоминают содрогания мокрой собаки, которая отряхивается. Это поведение называется "дрожание мокрой собаки" (ДМС) и используется в качестве модели для выявления аминергических и, в частности, серотонергических свойств, которые обнаруживают у антидепрессантов (P. Bedard et C.J. Ruscok, Neuropharmacology 16 (1977), 663-670).

Испытание проводится утром на самцах крыс Sprague-Dawley (± 180 г), разбитых накануне на группы по 8 животных в клетках пребывания.

Клетка, используемая для испытаний, представляет собой прозрачную камеру размером 12 x 24 x 30 см высотой, дно которой покрыто слоем песка.

Испытываемые соединения, растворенные либо в физиологическом растворе, либо в цитратном буферном растворе с pH 5, вводятся внутрибрюшинным путем с дозой, различной для каждой обрабатываемой группы. Контрольные группы получают внутрибрюшинную инъекцию того же самого растворителя (либо физиологического раствора, либо цитратного буферного раствора). После введения продукта животные немедленно помещаются в клетку для испытаний группами по четыре крысы одновременно, и после периода привыкания продолжительностью 10 мин подсчитывают число сотрясений (ДМС), которые происходят в течение 30 мин.

Рассчитывают средние значения результатов и анализируют статистически по методу Mann-Whitney.

В приведенной ниже табл. 5 даются средние значения числа сотрясений, полученного для соединений по изобретению, введенных внутрибрюшинным путем с указанными дозами (выраженными в мг/кг).

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению вызывают у крыс поведения "дрожание мокрой собаки", сравнимые с поведением, вызываемым инъекциями серотонергического агониста, такого как 5-ГТФ, в присутствии карбидопы, но при явно более слабых дозах.

3. Бронхоспазмолитическая активность.

Эта активность определялась у морских свинок Dunkin-Hartley по методу H. Konzett et R. Roessler (Naunyn Schmiedeberg's Arch exp Path Pharmacol 195 (1940), 71-74) и сравнивалась с активностью теofilлина.

Анестезированная (уретан) и парализованная (галламин) морская свинка находится под искусственным дыханием. Регистрируется эндотрахеальное давление. Повторяющиеся спазмы бронхов вызываются последовательными (каждые 5 мин) внутривенными инъекциями соответственно серотонина, гистамина или ацетилхолина с дозой, способной вызывать увеличение эндотрахеального давления от 20 до 50 см водяного столба.

Подлежащее испытанию соединение также вводится внутривенным путем за две минуты до введения спазмогена, а затем в виде 3-4 кумулятивных доз в возрастающих количествах с интервалом 15 мин. Используют 6 животных на одно испытываемое соединение и на один спазмоген.

В приведенной ниже табл. 6 представлены

дозы продуктов (DI_{50} в мкмоль/кг), которые ингибируют на 5% (в среднем на одну группу животных) вызванные бронхоспазмы.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению проявляют значительную бронхоспазмолитическую активность по отношению к бронхоспазмам, вызванным соответственно серотонином, гистамином или ацетилхолином.

4. Противовоспалительная и противоотечная активность.

Реакция между растворимым антигеном и антителами в организме может привести к острой воспалительной реакции, сопровождаемой высвобождением гистамина, изменением проницаемости сосудов и образованием местного отека.

Целью теста "противоположный пассивный феномен Артюса" (ППФА) является выявление противовоспалительных свойств соединения по отношению к подошвенному отеку, вызванному экспериментально посредством иммунных комплексов у крыс Sprague-Dawley (P.J. Bailey et A. Sturm, Biochem. Pharmacol. 32 (1983), 475).

Для этого вызывают реакцию Артюса путем подкожного введения 0,1 мл гетерологичной противодействующей антиовальбуминовой сыворотки в правую заднюю лапу и путем одновременной внутривенной инъекции 1 мл/кг овалбумина (25 мг/мл). Испытываемое соединение вводится внутривенным путем за 30 с до вызывания реакции Артюса с по меньшей мере 3 различными дозами. Используют группу из 6 крыс на одну дозу испытываемого соединения.

Объем лапы измеряется путем плетизмометрии до реакции Артюса и спустя 3-5 ч после вызывания реакции Артюса как у контрольных животных, так и у обработанных животных.

Влияние соединения на уменьшение отека для каждой дозы и в каждый момент измерения (3 и 5 ч) выражается в от отека, наблюдаемого у контрольных животных.

В приведенной ниже табл. 7 даются дозы продуктов (DI_{30} в мкмоль/кг), которые ингибируют на 30% (в среднем на группу животных) объем отека, наблюдаемого у контрольных животных.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению обладают противовоспалительной и противоотечной активностью, явно превышающей аналогичную активность теофиллина.

5. Ингибирование анафилактического высвобождения гистамина.

Этот тест имеет двойную цель: с одной стороны, оценить "in vitro" ингибирующее действие вещества на анафилактическое высвобождение гистамина, вызываемое дегрануляцией мастоцитов в легких у морских свинок, и, с другой стороны, выявить возможный эффект потенциализации (синергизм/ингибирующей активности b-адренергического агониста, например изопrenalина, в отношении того же самого высвобождения гистамина (E.S.K. Assen et H.O. Sculd, Jut Arch Allergy, 40 (1971), 576-589).

Используют морских свинок Dunkin-Hartley, которые сначала пассивно сенсибилизируют внутривенной инъекцией 1 мл изоаллогичной

антиовальбуминовой сыворотки. Затем спустя двадцать четыре часа после инъекции легкие подвергаются перфузии буферным раствором Тирода для удаления крови, потом извлекаются и разрезаются на слои через 1 мм. Эти слои распределяются по пробиркам (по 3 слоя на пробирку) так, чтобы получить 10 экспериментальных групп слоев легких на одну морскую свинку.

"Положительная" контрольная группа слоев из легких стимулируется путем прибавления раствора овалбумина (0,1 мг/мл), чтобы начать анафилактическое высвобождение гистамина, и служит для определения максимального количества гистамина (100%), которое может высвободиться.

"Отрицательная" контрольная группа, не стимулируемая овалбумином, служит для определения количества гистамина, высвобождаемого естественным путем (спонтанное высвобождение).

В трех других группах слои из легких инкубируются при температуре 37 °C в течение 30 мин в растворе овалбумина в присутствии трех различных доз испытываемого соединения (одна доза на группу).

Чтобы обнаружить потенциализирующее влияние соединения по изобретению на ингибирование изопrenalином высвобождения гистамина, три другие группы слоев из легких обрабатываются тем же самым способом, что и выше, но среда для инкубации содержит, помимо прочего, изопrenalин с дозой 10^{-7} моль/л. При этой дозе изопrenalин ингибирует 30-40% высвобождения гистамина, что проверяется на контрольной группе, которая обрабатывается только одним изопrenalином с этой дозой.

Кроме того, дополнительная контрольная группа, не стимулируется овалбумином, используется для определения возможного спонтанного высвобождения гистамина под действием наибольшей дозы изучаемого соединения.

Для каждой группы гистамин, высвобождаемый в инкубационную среду, количественно определяется методом спектрофлуориметрии (D.P. Evans et al. Life Sci. 12 (1973), 327-336).

Полученные результаты позволяют определить для каждого соединения минимальную ингибирующую дозу (МИД) (чистый эффект), т.е. дозу соединения, для которой количество высвобождаемого гистамина является меньшим, чем аналогичное количество для "положительной" контрольной группы, и для которой эта разница является статистически значимой, и минимальную потенциализирующую дозу (МПД), которая представляет собой дозу соединения, которая вызывает ингибирование, превышающее ингибирование от изопrenalина с дозой 10^{-7} моль/л.

В приведенной ниже табл. 8 даются минимальные ингибирующие дозы (МИД) и минимальные потенциализирующие дозы (МПД), выраженные в мкмоль/л, которые получены в этом тесте с соединениями по изобретению и с теофиллином в качестве вещества сравнения.

Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению являются намного более

активными, чем теофиллин при ингибировании анафилактического высвобождения гистамина (чистый эффект), и обладают в то же самое время при небольших дозах потенциализирующим действием на ингибирующий эффект изопrenalина, полученный при дозе 10^{-7} моль/л.

6. Потенциализация миорелаксирующего действия изопrenalина на подвздошной кишке морской свинки (см. R.A. Turner "Screening Methods in Pharmacology" Ed. Acad. Press. San Diego 1965, глава IV, с. 43-47).

Фрагменты продольных мышц подвздошной кишки морских свинок Dunkin-Hartley (от 250 до 500 г), подсоединенные к изометрическому указателю силы, погружаются в раствор Тирода ($37 \pm 1^\circ\text{C}$, pH 7.6; 5,6 ммоль/л глюкозы), насыщенный кислородом в результате прохождения газового потока (смесь: 95% O_2 5% CO_2), и натягиваются с силой 1 г. После стабилизации напряжения осуществляются последовательные циклы инъекций гистамина (дихлоргидрат гистамина с концентрацией 3,2 мкмоль/л) при помощи насоса для перфузии типа Брауна.

Каждый цикл инъекций включает 6 следующих последовательных фаз: фаза покоя (продолжительность 25 с), фаза инъекции гистамина (продолжительность 6 с), период сокращения мышц (продолжительность 24 с), первое промывание водой (продолжительность 25 с), период стабилизации, в ходе которого мышца возвращается к исходному напряжению (продолжительность 35 с), с последующим вторым промыванием водой (продолжительность 25 с).

Цикл ингибирования: когда последовательные сокращения, вызываемые инъекциями гистамина, становятся воспроизводимыми, то испытываемое соединение вводится немедленно после второго промывания. Сокращение, вызываемое последующей инъекцией гистамина, измеряется и сравнивается со средним значением трех предыдущих сокращений, вызванных повторяющимися инъекциями гистамина (контрольные сокращения). Исходя из полученного результата, рассчитывают процент ингибирования сокращений. Затем снова осуществляются несколько циклов инъекций гистамина до того момента, когда сокращения мышцы снова становятся воспроизводимыми; в этом случае мышца готова для испытания другого соединения.

Потенциализирующее действие соединения измеряется в ходе цикла, называемого "потенциализация", который включает при последовательных циклах ингибирования. В первом цикле ингибирования определяют процент ингибирования сокращения, полученный за счет инъекции одного изопrenalина с дозой 10^{-7} моль/л. При этой дозе процент ингибирования сокращения обычно составляет 10-25%. В ходе второго цикла ингибирования определяют процент ингибирования сокращения, полученный с испытываемым соединением, которое вводится одно при данной дозе. В третьем цикле ингибирования изопrenalин и

испытываемое соединение вводятся одновременно, а процент ингибирования сокращения рассчитывается для использованной дозы изучаемого соединения. Те же самые эксперименты повторяются для каждой из доз изучаемых соединений.

Исходя из полученных результатов, определяют для каждого испытываемого соединения минимальную потенциализирующую дозу (МПД), которая соответствует дозе продукта, для которой ингибирование, полученное со смесью соединения+изопrenalин, значительно превышает ($p < 0,05$) сумму каждого из полученных ингибирований, когда соединение и изопrenalин вводятся раздельно.

В приведенной ниже табл. 9 для соединений по изобретению в сравнении с теофиллином дается минимальная доза, выраженная в мкмоль/л, которая потенциализирует миорелаксирующее действие изопrenalина, введенного с дозой 10^{-7} моль/л.

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению являются намного более активными, чем теофиллин для потенциализации миорелаксирующего действия изопrenalина.

7. Действия на полиморфоядерные нейтрофильные гранулоциты.

Полиморфоядерные нейтрофильные (ПМН) гранулоциты представляют собой клетки, которые мобилизуются в воспалительных процессах и которые могут стимулироваться различными веществами, такими как, например, формилметионил-лейцил-фенилаланин (ФМЛФ) или простагландины E (PGE₁). ПМН гранулоциты реагируют на эти внеклеточные стимуляции активацией метаболизма кислорода с выделением токсичных кислородсодержащих метаболитов.

Чрезмерная ответная реакция ПМН гранулоцитов может быть причиной болезненного воспаления и сопровождается также уменьшением содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в этих гранулоцитах. Отсюда следует, что соединения, которые ингибируют дыхательное давление ПМН гранулоцитов или которые увеличивают содержание цАМФ, могут рассматриваться в качестве очень важных для лечения артрита и астмы. Цель описанного ниже фармакологического испытания показать, что соединения по изобретению имеют двойной характер: с одной стороны, они ингибируют стимуляцию ПМН гранулоцитов, и, с другой стороны, они увеличивают содержание цАМФ в этих клетках.

Ингибирование стимуляции ПМН гранулоцитов.

Стимуляция ПМН гранулоцитов выявляется по хемилюминесценции, которая сопровождается активацией метаболизма кислорода, когда эти клетки стимулируются в присутствии люминола (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона).

ПМН гранулоциты из крыс ($5 \cdot 10^6$ /мл) предварительно инкубируются в фосфатном буферном растворе (150 мкмоль/л, pH 7.4), содержащем люминол с концентрацией 10^{-5} моль/л, в течение 15 мин при температуре 37°C , потом в течение 5 мин в присутствии испытываемого соединения с

концентрацией 10^{-6} моль/л.

Реакция стимуляции ПМН гранулоцитов инициируется прибавлением в указанную среду ФМЛФ с конечной концентрацией $3,2 \cdot 10^{-7}$ моль/л. Люминесценция, которая обусловлена стимуляцией, измеряется при помощи люминометра LKB 1251 в соответствии с методом C. Dahlgren et O. Stendahl (Infection and Immunology 37 (1982), 34-39). Экспериментальный цикл длится 38 с. Реакция повторяется 9 раз для каждого изучаемого соединения, и рассчитывают среднее значение из полученных результатов.

В приведенной ниже табл. 10 для соединений по изобретению и для теофиллина (соединение сравнения) дается средний процент остаточной хемилюминесценции, рассчитанный по отношению к контрольному опыту, в ходе которого ПМН гранулоциты инкубируются и стимулируются посредством ФМЛФ в отсутствие испытываемого соединения (10% хемилюминесценции).

Из этой таблицы следует, что при концентрации 10^{-6} моль/л, т.е. при концентрации, при которой испытывались все соединения по изобретению, теофиллин является полностью неактивным. С другой стороны, видно, что при этой концентрации соединения по изобретению вызывают значительное уменьшение хемилюминесценции и, следовательно, приводят к значительному ингибированию стимуляции ПМН гранулоцитов.

Кроме того, заметили, что нужна в 100 раз более высокая концентрация (10^{-4} моль/л) для получения эффекта, сравнимого с теофиллином (остаточная хемилюминесценция 65%).

Увеличение содержания цАМФ.

ПМН гранулоциты из крыс (10^7 в 200 мкл) инкубируются в фосфатном буферном растворе (150 мкмоль/л, pH 7,4) при температуре 37°C в течение 3 мин в присутствии испытываемого соединения с концентрацией $3,2 \cdot 10^6$ моль/л и PGE_1 с концентрацией 10^{-6} моль/л. Затем реакция прекращается путем прибавления 1 мл пропанола. После центрифугирования с ускорением 15000 g в течение 3 мин всплывшая фаза извлекается, выпаривается, а в остатке определяется количество цАМФ при помощи радиоиммунологического метода по способу, рекомендуемому поставщиком реагента, используемого для этой цели (Amersham).

Контрольный опыт осуществляется в тех же самых условиях, но в отсутствие испытываемого соединения.

В приведенной ниже табл. 11 даются количества цАМФ (выраженные в пмоль), полученные в ходе этих опытов, в сравнении с теофиллином, также используемым с концентрацией $3,2 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Эта таблица показывает, что соединения по изобретению являются более активными, чем теофиллин, и значительно увеличивают содержание цАМФ в ПМН гранулоцитах, стимулируемых посредством PGE_1 .

8. Токсичность.

Токсичность соединений по изобретению определялась для самцов мышей NMRI при помощи теста Ирвина (S. Irwin

Psychopharmacologia, 13 (1968), 222-257).

Увеличивающиеся дозы соединения, подлежащего испытанию, вводятся внутрибрюшинным путем группам из трех мышей до того момента, когда достигается смертельная доза (доза, вызывающая смерть двух животных из трех через 48 ч).

В приведенной ниже табл. 12 дается смертельная доза, наблюдаемая для соединений по изобретению. Из этой таблицы следует, что соединения по изобретению являются очень мало токсичными в отличие от физостигмина.

9. Дозировка и введение.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, могут вводиться оральным, парентеральным или ректальным путем. Фармацевтические композиции, пригодные для орального введения, могут быть твердыми или жидкими, например в виде таблеток (с покрытием или без), пилюль, драже желатиновых капсул, растворов, сиропов и т.д. Аналогично композициями, пригодными для введения парентеральным путем, являются фармацевтические формы, известные для этого типа введения, например растворы, водные или масляные суспензии или эмульсии.

Для введения ректальным путем композиции, содержащие соединения по изобретению, находятся обычно в виде свечей.

Такие фармацевтические формы, как инъекционные растворы, инъекционные суспензии, таблетки, капли, свечи и т.д. изготавливаются в соответствии с методами, обычно используемыми фармацевтами.

Фармацевтические формы включают также композиции, которые позволяют высвобождать активный продукт постепенно. Смешивают соединения по изобретению с твердым или жидким носителем, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, и, в случае необходимости, с диспергирующим агентом, дезинтегрирующим агентом, стабилизатором и т.д. Можно туда прибавлять в случае необходимости подслащающие агенты, красители и т.д. Процентная доля активного продукта в фармацевтических композициях может варьироваться в очень широких пределах в зависимости от пациента и способа введения, в частности в зависимости от частоты введения.

Что касается дневной дозировки, то она может варьироваться в широком интервале единичных доз, например от 0,05 до 0,5 г активного продукта в зависимости от способа введения. Так например, она может быть от 0,1 до 0,5 г, предпочтительно 0,1 г, от одного до нескольких раз в день, когда соединение вводится в виде таблеток.

В качестве неограничивающего примера композиции, содержащей соединение с формулой 1, которая может быть введена оральным путем, ниже приводится рецептура для таблеток, мг:

Соединение 1 50
Метилцеллюлоза (Метоцель K4M) 200
Сухая лактоза 154
Аэросил 5
Безводная лимонная кислота 60
Тальк 11
Стеарат магния 20

Ниже приведены рецепты на таблетки и желатиновые капсулы для приема внутрь (орально).

Пример рецептуры 1. Композиция содержит, мас.

Соединение 1 10,0
Метилцеллюлоза (Метоцель К4М) 40,0
Лактоза сухая 30,8
Аэрозил 1,0
Безводная лимонная кислота 12,0
Тальк 2,2
Стеарат магния 4,0
Всего 100,0

Пример рецептуры 2. Композиция содержит, мас.

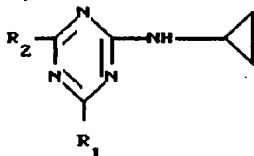
Соединение 1 73,5
Лактоза сухая 26,2
Стеарат магния 0,3
Всего 100,0

Чтобы получить таблетку, смешивают различные ингредиенты, гомогенизируют смесь при комнатной температуре и прессуют полученную однородную смесь обычным способом.

Чтобы получить желатиновую капсулу, пропускают сухую лактозу и соединение 1 через сито 0,6 мм. Вводят смесь в планетарный смеситель и гомогенизируют смесь в течение 20 мин. Добавляют стеарат магния и гомогенизируют смесь еще в течение 5 мин. Наконец, наполняют пилюлю соответствующего размера требуемым количеством порошкообразной смеси.

Формула изобретения:

1. Замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины общей формулы I



где R₁ C₁ C₃-алкил или C₃ - C₅-циклоалкил, незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C₁ C₃-алкилом;

R₂ бис(2-гидроксиэтил)амино-, 3-гидрокси-1-азетидинил, 3-метокси-1-азетидинил, 3-оксо-1-азетидинил, морфолино-, 4-гидроксипиперидино-, тиоморфолино-, S-оксид-тиоморфолино-, S,S-диоксид-тиоморфолино-, 3-тиазолидинил, S-оксид-3-тиазолидинил, S,S-диоксид-3-тиазолидинил или 8-окса-3-азабицикло(3,2,1)окт-3-ил, их оптические изомеры, рацемические смеси или их соли присоединения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислот, проявляющие фармакологическую активность.

2. Соединения по п. 1, где R₂ морфолино-, тиоморфолино- или S,S-диоксид-тиоморфолинорадикал, и их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

3. Соединения по п. 1, представляющие собой

2-циклопропиламино-4-морфолино-6-н-пропил-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

4. Соединения по п. 1, представляющие

собой

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

5. Соединения по п. 1, представляющие собой

2-циклобутил-4-циклопропиламино-6-морфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

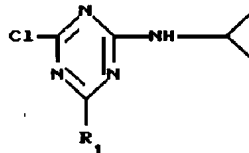
6. Соединения по п. 1, представляющие собой

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин и его соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

7. Соединения по п. 1, представляющие собой

2-циклопропил-4-циклопропиламино-6-тиоморфолино-1,3,5-триазин-S, S-диоксид и его соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами.

8. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п. 1, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию хлороциклопропиламино 1,3,5-триазин формулы II



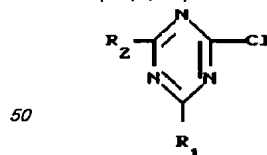
в которой R₁ имеет значение, указанное в п. 1,

с амином формулы III

R₂H, в которой R₂ имеет значение, указанное в п. 1, и в случае необходимости превращают полученные

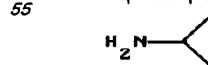
циклопропиламино-1,3,5-триазины формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

9. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п. 1, отличающийся тем, что подвергают взаимодействию хлор-1,3,5-триазин формулы IV



в которой R₁ и R₂ имеют значения, указанные в п. 1,

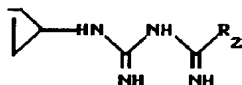
с циклопропиламино-1,3,5-триазин формулы V



и, в случае необходимости, превращают полученные циклопропиламино-1,3,5-триазин формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

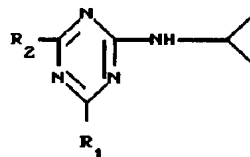
10. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов и их солей, определенных в п. 1, отличающийся тем, что N-циклопропилбигуанил общей

формулы VI



где R₂ имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с алкиловым сложным эфиром общей формулы VII R₁-COOAlk, где R₁ имеет указанное значение; Alk C₁ C₄-алкильный радикал, и, в случае необходимости, превращают полученные замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины общей формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

11. Способ получения замещенных циклопропиламино-1,3,5-триазинов общей формулы I, где R₂ радикал тиоморфолино-S-оксид, тиоморфолино-S,S-диоксид, 3-тиазолидинил-S-оксид или 3-тиазолидинил-S,S-диоксид, и их солей, определенных в п.1, отличающийся тем, что окисляют циклопропиламино-1,3,5-триазин общей формулы Ia



где R₁ имеет указанные значения; R₂ радикал тиоморфолино или 3-тиазолидинила, и, в случае необходимости, превращают полученные таким путем циклопропиламино-1,3,5-триазины общей формулы I в их соли присоединения с нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая фармакологической активностью в отношении мнемонических процессов, а также серотонэргической, бронхоспазмолитической, противовоспалительной и противоотечной активностью, активностью торможения анафилактического выделения гистамина, миорелаксantным действием изопреналина и торможением стимуляции нейрофильных полиморфоядерных гранулоцитов, включающая действующее начало и фармацевтически приемлемые эксципиенты, отличающаяся тем, что в качестве действующего начала она содержит замещенные циклопропиламино-1,3,5-триазины по пп.1 7 или их фармацевтически приемлемые соли в эффективном количестве.

Таблица I

2,4-дихлор-6- R₁-1,3,5-триазины

R ₁	Растворитель (I)	Растворитель (I)	T _{кип} °C/мбар	Выход (в %)
метил (3)	Et ₂ O	толуол	80-82/16	40
н-пропил	Et ₂ O	толуол	110/25	60
изопропил	Et ₂ O	толуол	87/20	29
циклопропил	Et ₂ O	бензол	-(4)	-
циклобутил	ТГФ	толуол	-(4)	-
циклопентил	Et ₂ O	бензол	135/13	25

Et₂O : диэтиловый эфир;

ТГФ : тетрагидрофуран;

(1) : растворитель, используемый для получения магнийорганического соединения;

(2) : ароматический растворитель, используемый для диспергирования
цианурилхлорида;

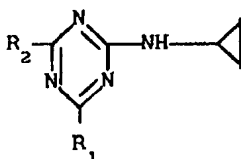
(3) : магнийорганическое соединение, полученное, исходя из метилиодида;

(4) : продукт реакции не выделяется путем перегонки : после прибавления
магнийорганического соединения концентрируют реакционную смесь и извлекают
остаток безводным диэтиловым эфиром; фильтруют на нейтральном Декалите,
выпаривают фильтрат и используют остаток таким, как он есть, на следующей стадии.

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

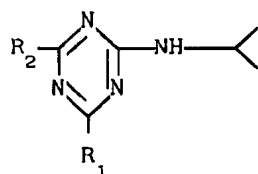
Таблица 2



Соеди- нение	R ₁	R ₂	Выхо д (%)	T _m (°C)	Анализы		
					рассчитано %	найдено %	
1	2	3	4	5	6	7	
2	Этил	морфолино	61	152(1)	C	50,44	50,00
					H	7,05	7,06
					N	24,51	24,10
					Cl	12,40	12,50
3	цикло- пропил	морфолино	67,4	183(1)	C	52,44	52,77
					H	6,72	6,80
					N	23,53	22,16
					Cl	11,93	11,92
4	цикло- бутил	морфолино	80,7	119	C	61,09	61,68
					H	7,64	7,67
					N	25,82	25,35
5	н-про- пил	4-гедрок- сипиперидино	63,9	102	C	60,65	60,98
					H	8,30	8,46
					N	25,27	24,04
6	н-про- пил	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	68	124 (1)	C	49,13	49,54
					H	7,56	7,48
					N	22,05	22,85
					Cl	11,18	11,18
7	цикло- пропил	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	30,8	94	C	55,91	55,90
					H	7,53	7,53
					N	25,09	24,78
8	цикло- пентил	морфолино	40	152(1)	C	55,30	55,64
					H	7,33	7,44
					N	21,50	31,31
					Cl	10,90	10,84

(1) - хлоргидрат: полученный в результате прибавления одного эквивалента хлороводородной кислоты в диэтиловом эфире к одному эквиваленту свободного основания, растворенного в диэтиловом эфире.

Таблица 3



Соединение	R ₁	R ₂	Выход (%)	T _{пл} (°C)	Анализы		
					рассчитано %	найдено %	
1	2	3	4	5	6	7	
10	этил	(2)	74	156-159 (1)	C H N Cl ⁻	53,93 7,11 22,46 11,37	53,81 7,14 22,22 11,49
11	н-пропил	ОАБЦО	72	129-131 (1)	C H N Cl ⁻	55,29 7,42 21,49 10,88	54,97 7,40 20,98 10,86
12	изопропил	ОАБЦО	59	149-153 (1)	C H N Cl ⁻	55,29 7,42 21,49 10,88	55,10 7,39 21,25 10,92
13	циклопропил	3-НО-1-тидинил	30,4	111	C H N	58,30 6,88 28,34	58,42 6,84 28,20
14	циклопропил	3-CH ₃ O-1-азетидинил	47,3	64	C H N	59,77 7,28 26,82	60,05 7,30 26,50
15	н-пропил	3-НО-1-азетидинил	46,4	76	C H N	57,83 7,63 28,11	57,64 7,66 27,99
16	циклопропил	ОАБЦО	35	177	C H N	55,64 6,80 21,64	55,59 6,84 21,40
17	циклопропил	3-оксо-1-азетидинил	17,1	192-194 (1)	C H N	51,15 5,68 24,87	50,36 5,74 24,30

(1) - хлоргидрат;

(2) - ОАБЦО = 8-окса-3-азабицикло (3,2,1) окт-3-ил.

10 8989602 RU

Таблица 4

Соединение	Доза (мг/кг)	Обучение		Закрепление памяти											
		среднее число опытов		Время пребывания (в секундах)											
		группа 1	группа 2	Группа 3						Группа 4					
				0	4	6	7	8	28	0	4	10	24	28	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
1	3,0	3,7	1,4	3,7	18,1	19,7	34,3	19,2	42,	77,2	114,6				
2	1,0	3,2	2,7	5,3	7,3	11,2	14,5	7,9	818,9	24,3	36,5				
3	1,0	3,0	1,9	5,6	6,7	20,7	17,5	6,5	35,5	105,0	121,0				
4	2,8	3,9	1,9	4,5	13,1	20,9	61,3	12,3	44,5	91,5	106,6				
5	2,8	3,3	2,3	5,1	7,9	8,6	21,0	14,5	34,2	35,9	73,3				
6	3,2	3,4	2,5	3,1	5,5	6,4	12,1	5,3	11,7	24,8	28,7				
7	2,8	2,0	1,9	3,7	18,5	38,5	59,6	9,8	34,5	94,0	133,0				
9	3,0	2,8	2,9	5,2	4,7	25,4	69,6	3,6	17,3	38,1	65,2				
10	3,1	2,7	1,4	2,7	24,1	27,1	52,3	5,7	20,3	78,9	142,0				
11	3,3	3,1	1,8	4,2	7,3	5,3	10,3	10,7	21,4	58,6	93,2				
12	1,0	2,6	1,7	3,2	20,9	40,6	41,1	3,6	18,0	51,1	94,5				
13	2,5	2,3	2,1	5,0	8,9	19,7	34,9	7,7	55,3	92,5	99,0				
14	2,6	2,3	1,5	5,3	7,1	21,3	67,7	11,7	36,3	73,9	139,0				
15	2,5	2,3	1,9	5,1	12,1	22,7	59,7	9,8	19,5	94,3	112,7				
16	3,25	2,5	2,2	6,2	10,3	29,1	34,3	11,3	35,1	118,5	101,1				
физзостигмин	0,4	2,6	2,3	1,7	1,4	6,9	21,3	1,9	17,8	56,2	53,4				

RU 2095353 C1

Таблица 5

Поведение "дрожание мокрой собаки"

Соединение	Доза (мг/кг)	Среднее число сотрясений
1	2	3
1	1,0	7,8±1,6
2	1,0	10,0±3,5
3	0,3	5,1±1,0
	1,0	11,9±2,7
4	2,8	10,6±4,3
5	2,8	8,4±1,6
6	1,0	1,9±0,5
	3,2	3,6±1,1
7	2,8	7,9±1,8
10	3,1	16,3±3,8
11	1,1	4,3±1,4
12	3,2	16,3±4,2
13	2,5	5,6±1,8
14	0,8	2,1±0,7
16	1,0	10,6±1,8
17	2,8	10,5±2,9
18	0,88	10,6±3,0
19	0,94	16,0±2,7
20	0,99	13,6±2,3
21	2,63	5,0±2,0
22	0,95	8,1±1,7
23	0,89	10,1±3,0
24	2,75	6,1±2,3
25	1,0	19,6±5,0
26	1,15	11,8±4,3
5-ГТФ/карбидопа	100,0	4,7±1,5
(1)	200,0	19,6±3,0

(1) - животные предварительно обрабатываются ингибитором периферийной декарбоксилазы, α -метилдопагидразином или карбидопой (25 мг/кг, внутрибрюшинным путем за 30 минут до 5-ГТФ); измерения проводятся спустя 90-120 минут после внутрибрюшинного введения 5-ГТФ.

Таблица 6

Бронхоспазмолитическая активность

Соединение	Доза (DI_{50} в мкмоль/кг)		
	Серотонин	Гистамин	Ацетилхолин
1	0,01	0,01	0,1
2	0,5	0,3	0,5
3	0,1	0,03	0,07
4	0,03	0,004	0,03
5	0,1	0,06	0,1
6	0,1	0,1	0,3
7	0,4	0,2	0,7
8	0,3	0,1	0,2
9	1,0	0,4	2,1
10	0,3	0,1	0,5
11	0,1	0,1	0,09
12	0,06	0,04	0,2
13	0,6	0,1	1,3
14	0,2	0,09	0,5
15	0,2	0,08	0,3
16	0,009	0,009	0,05
17	0,2	0,1	0,2
18	-	0,003	-
19	0,04	0,02	0,1
20	0,4	0,03	0,1
24	-	0,04	-
26	-	0,03	-
теофиллин	4,6	5,6	10,0

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

Таблица 7

Противовоспалительная и противоотечная активность

Соединение	Доза (DI_{50} в мг/моль/кг)	
	3 часа	5 часов
1	2	3
1	4,0	2,0
2	2,3	0,7
3	0,8	0,4
4	9,0	10,0
5	3,1	27,0
6	12,0	9,0
7	7,7	11,0
8	4,0	4,0
9	3,4	4,4
11	0,5	0,4
12	2,5	3,0
13	9,0	4,0
14	16,0	12,0
15	39,0	4,0
16	1,5	2,0
17	1,0	1,0
18	1,0	1,0
19	0,02	0,02
20	1,0	0,5
теофиллин	18,0	10,0

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

Таблица 8

Ингибирование анафилактического высвобождения гистамина

Соединение	Минимальная ингибирующая доза (в мкмоль/л)	Минимальная потенциализирующая доза (в мкмоль/л)
1	2	3
1	0,1	0,32
2	1,0	3,2
3	0,032	0,032
4	0,32	0,1
5	0,32	3,2
6	1,0	1,0
7	0,32	1,0
8	1,0	10,0
9	3,2	3,2
10	3,2	0,32
11	1,0	0,32
12	0,1	0,1
13	1,0	1,0
14	1,0	0,32
15	10,0	3,2
16	0,1	0,032
17	3,2	1,0
18	0,1	1,0
19	1,0	0,1
20	1,0	0,32
21	0,1	0,32
22	0,1	0,032
24	0,032	0,32
25	0,032	0,032
26	1	0,32
теофиллин	100,0	1000,0

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

Таблица 9

Потенциализация миорелаксирующего действия изопреналина
на подвздошной кишке морской свинки

Соединение	Минимальная потенциализирующая доза (в мг/моль/л)
1	2
1	0,032
2	1,0
3	0,032
4	0,032
5	1,0
6	1,0
7	0,32
9	10,0
10	1,0
11	0,032
12	0,01
13	1,0
14	1,0
15	3,2
16	0,032
17	0,32
18	0,1
19	0,32
20	0,1
теофиллин	1000,0

Таблица 10

Ингибирование стимуляции ПМН гранулоцитов

Соединение (10^{-6} моль/л)	Остаточная хемилюминесценция (в %)
1	147
2	68
3	39
4	45
5	74
6	55
7	54
8	82
9	82
10	56
11	44
12	36
13	79
14	51
15	70
16	42
теофиллин	100

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

RU 2095353 C1

Таблица 11

Соединение	Количество полученного цАМФ (в пикомоль для 10 ⁷ клеток)
1	2
1	21,0
3	23,2
4	17,7
5	11,6
6	14,6
7	15,8
11	16,2
12	16,8
теофиллин	5,0
свидетель	4,3

Таблица 12

Соединение	Смертельная доза (в мг/кг)
1	898
2	285
3	297,8
4	165
5	277,4
6	635,6
7	279,3
8	326
9	297,8
10	311,8
11	325,8
12	325,8
13	247,3
14	156,8
15	498
16	194
17	281,5
19	175,6
20	185
21	263
22	295
23	156
24	825
25	99,7
26	201,5
физостигмин	0,82

RU 2095353 C1